

Insulinoma e Manifestações Neuropsiquiátricas: A Propósito de Um Caso Clínico^{a)}

Insulinoma and Neuropsychiatric Manifestations: A Case Report

Margarida Bairrão*[✉], Sérgio Saraiva*, Vânia Viveiros*

RESUMO

Introdução: O insulinoma é um tumor neuroendócrino do pâncreas, cuja prevalência estimada é de 4 casos por 1 milhão de pessoas/ano. Na maioria dos doentes, a apresentação cursa com sintomas neuropsiquiátricos, secundários à hipoglicemia.

Objectivos: Pretendemos rever as manifestações neuropsiquiátricas secundárias ao insulinoma. Para enfatizar a complexidade do tema, apresentamos um caso clínico cujas alterações do comportamento foram a forma de apresentação de um insulinoma.

Métodos: Efectuámos uma revisão da literatura publicada entre 1992 e 2013, através da PubMed. Para a elaboração do caso clínico consultámos o processo clínico da doente.

Resultados: O caso clínico apresentado retrata as dificuldades de diagnóstico dos quadros que se apresentam com sintomas que se sobrepõem a síndromes neurológicos/psiquiátricos.

Conclusão: Os insulinomas podem cursar com sintomas neuropsiquiátricos, dificultando um

diagnóstico atempado. Deste modo, os autores consideram que é fundamental a realização de uma história clínica detalhada, de forma a prevenir potenciais erros de diagnóstico.

Palavras-Chave: Insulinoma; Hipoglicemia; Sintomas Neuropsiquiátricos.

ABSTRACT

Introduction: *Insulinoma is a neuroendocrine tumor of the pancreas, with an estimated prevalence of 4 cases per 1 million people/year. In most patients, neuropsychiatric symptoms, secondary to hypoglycemia, are the initial presentation.*

Objectives: *We reviewed the neuropsychiatric manifestations secondary to insulinoma. Additionally, we report a patient case whose severe psychiatric symptoms proved to be the first clinical manifestation of an insulinoma.*

Methods: *We performed a systematic search of published literature from 1992 to 2013, through PubMed and reviewed in detail the patient medical files.*

*Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa. ✉ msm.bairrao@gmail.com.

Recebido / Received: 06.01.2015 - Aceite / Accepted: 18.06.2015.

a) Baseado num trabalho realizado no âmbito do Curso Pós-Graduado Psiquiatria de Ligação e Medicina Psicossomática, coordenado pela Prof. Graça Cardoso, apresentado oralmente na Faculdade de Ciências Médicas, no dia 02/05/2014.

Discussion: *This case report portrays the difficulty in diagnosing medical conditions that present with clinical symptoms that overlap with neurological/psychiatric syndromes.*

Conclusion: *The insulinomas may present with neuropsychiatric symptoms, which leads to the complexity and difficulty of an early diagnosis. Thus, we believe that it is critical to conduct a detailed clinical history in order to prevent potential misdiagnosis.*

Key-Words: *Insulinoma; Hypoglycemia; Neuropsychiatric Symptoms.*

INTRODUÇÃO

O insulinoma é o tumor neuroendócrino funcional pancreático mais comum (1-2% das neoplasias pancreáticas), apesar de ser um tumor raro dos ilhéus de Langerhans¹⁻³. Tem uma prevalência estimada de 4 casos por 1 milhão de pessoas/ano e pode ocorrer em ambos os sexos e em qualquer idade. Contudo, existe uma preponderância do sexo feminino (59%) e a média de idades à data do diagnóstico é de 50 anos, excepto em doentes com *neoplasia endócrina múltipla tipo 1* (NEM-1), no qual o diagnóstico é mais comum aos 25 anos de idade¹⁻⁵. A maioria dos insulinomas são benignos, esporádicos, solitários e de tamanho reduzido (<2cm). Insulinomas múltiplos são mais frequentes em doentes com NEM-1. Dez por cento dos insulinomas são malignos^{2,6,7}.

A duração média dos sintomas, até ser realizado o diagnóstico, é estimada em 19 meses. No entanto, os sintomas podem estar presentes desde uma semana até várias décadas até ser estabelecida a causa dos sintomas^{1,2,7}.

O insulinoma caracteriza-se pelo hiperfuncionamento das células β -pancreáticas que conduzem a uma produção aumentada da insulina, com o desenvolvimento posterior de uma síndrome hipoglicémica^{7,8}. A apresentação sindrômica é explicada pela presença de *sintomas neuroglicopénicos* que são os mais comuns e que incluem ansiedade, tonturas, vertigens, confusão, incoerência, visão turva com diplopia, hemiplegia transitória, cefaleia, sonolência, convulsões e coma; *sintomas adrenérgicos*, que resultam da libertação de catecolaminas em resposta à glicemia reduzida, e que incluem as palpitações, palidez, taquicardia, arritmias, tremor e sudorese; *sintomas psiquiátricos* que incluem a angústia, dificuldade na concentração, alterações da personalidade e do comportamento, depressão, psicose, irritabilidade e agitação^{5,6,9,10}.

O insulinoma caracteriza-se clinicamente pela *tríade de Whipple* que consiste em:

- (1) valores de glicemia baixos (40-50 mg/dL);
- (2) sintomas de hipoglicemia, como confusão, ansiedade, estupor, convulsões ou coma;
- (3) reversão dramática dos sintomas do sistema nervoso central com a administração de glicose^{1,2,5,6,10}.

Apesar de não ser patognomónica, esta tríade continua a ser o melhor instrumento para orientar o diagnóstico de um quadro de hipoglicemia induzida por hiperinsulinismo^{1,2,5,6,11}.

O diagnóstico do insulinoma assenta na apresentação clínica, confirmação laboratorial e exames imagiológicos para localizar o tumor⁶. A confirmação laboratorial do insulinoma implica a demonstração de níveis elevados de Insulina e de péptido-C. Este último permite a exclusão de hipoglicemia

factícia^{1,10}. Os estudos de imagem só devem ser realizados após diagnóstico bioquímico confirmado, uma vez que 80% dos insulinosomas são menores que 2 cm. Apesar de alguns autores preconizarem que não se deve recorrer a exames complementares de diagnóstico (ECD) para a localização pré-operatória do tumor, exames de imagem como a ecografia, a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM), entre outros, podem ajudar a determinar a localização exacta do tumor no pâncreas^{1,5}.

O tratamento definitivo implica intervenção cirúrgica, com ou sem tratamento com octreótido prévio. A cirurgia é curativa na maioria dos casos (90%) e consiste na excisão da lesão que varia desde uma enucleação do tumor a uma pancreatectomia distal ou pancreato-duodenectomia. O prognóstico dos insulinosomas tratados cirurgicamente depende se a doença é benigna, maligna ou associada ao NEM-1. Os insulinosomas benignos são quase sempre curáveis por ressecção, enquanto que a reincidência é mais comum na NEM-1 e o insulinooma maligno apresenta um prognóstico muito mais reservado. No entanto, é de salientar que após a excisão tumoral os indivíduos podem desenvolver diabetes^{1,5,6}.

Apresentamos o caso clínico de uma doente de 31 anos que durante cerca de dois meses apresentou sintomas neuropsiquiátricos que foram interpretados como uma perturbação psiquiátrica e medicados nesse sentido sem resolução sintomática. Este caso ilustra a dificuldade diagnóstica quando uma entidade clínica, como o insulinooma, é rara e há uma sobreposição dos sintomas psiquiátricos e neurológicos.

OBJECTIVOS

Pretendemos rever as principais manifestações neuropsiquiátricas secundárias ao insulinooma, para melhor compreensão dos mecanismos etiopatogénicos envolvidos nos quadros sindromáticos. Para realçar a complexidade do tema, apresentamos um caso clínico cujas alterações do comportamento, contextualizadas em provável quadro conversivo, foram a forma de apresentação inicial de um insulinooma.

MÉTODOS

Neste trabalho, efectuámos uma pesquisa sistemática da literatura publicada entre 1992 e 2013, através da PubMed, utilizando como palavras-chaves: insulinooma, hipoglicemia, sintomas neuropsiquiátricos. Para a elaboração do caso clínico, consultámos o processo clínico da doente.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, 31 anos, caucasiana, sem antecedentes psiquiátricos ou médicos, inicia em Julho de 2011 episódios repetidos e transitórios de palpitações, tremores, ansiedade e tonturas. Foi observada pelo seu médico de família (MF) que diagnosticou síndrome depressiva associada a perturbação de pânico, tendo iniciado terapêutica antidepressiva e ansiolítica (sertralina 50mg/dia e alprazolam 1mg/dia), sem melhoria sintomática. Em Agosto de 2011, recorre pela primeira vez ao serviço de urgência (SU) tendo sido encaminhada para observação psiquiátrica por humor deprimido e ansiedade marcada. À observação, a doente encontrava-se ansiosa, ligeiramente lentificada e com humor deprimido referindo

“não me sinto bem comigo mesma porque engordei 10kg nos últimos meses” (*sic*). Teve alta referenciada ao seu MF com o seguinte ajuste terapêutico: sertralina 100mg/dia e alprazolam 1mg/dia. Durante esse mês verificou-se agravamento da sintomatologia com hipersudorese noturna, alterações visuais (diplopia) e da fala transitórias e, posteriormente, com síndrome confusional, que melhoravam com a ingestão de água açucarada. A 21 de Agosto de 2011 é novamente observada no SU de psiquiatria apresentando-se com movimentos bizarros, semelhantes a contracções involuntárias, e alteração do estado de consciência. A colheita da anamnese junto dos familiares permitiu apurar que “tem alguns episódios em que à tarde parece uma criança... deixa de estar cá, não responde e brinca com os cortinados e dá cambalhotas... depois de beber água com açúcar fica boa”. A doente foi encaminhada para observação neurológica para despiste de organicidade, tendo sido detectada hipoglicemia grave (glicemia de 27mg/dL). Durante o internamento motivado por hipoglicemia grave de etiologia a esclarecer detectaram-se hipoglicemias marcadas e frequentes (glicémias 27-30mg/dL), insulinemia em jejum elevada (55,66UL/mL) e péptido-C não suprimido. Os ECD com realização de TC e RM abdominais identificaram lesão na cauda do pâncreas com cerca de 10mm e três lesões hepáticas nodulares de 7cm (segmento II), 2cm (segmento IVb) e 1cm (segmento III). Admitiu-se como diagnóstico tumor neuroendócrino/insulinoma maligno com metastização hepática. A doente foi submetida a pancreatectomia distal, esplenectomia total e hepatectomia esquerda. No pós-operatório verificou-se icterícia obstrutiva

por estenose das vias biliares, que foi resolvida com a colocação de endoprótese biliar por colangiopancreatografia retrógrada endoscópica. O exame anatomopatológico revelou tumor neuroendócrino bem diferenciado do pâncreas (G2), pT3 pN1pM1, Ro2, com metástases hepáticas e ganglionares locais. Em Dezembro de 2011 verificou-se reaparecimento de episódios de mal-estar geral, cefaleias, tremores, fome e sudorese noturna que melhoravam com a ingestão de açúcar. As glicemias capilares efectuadas neste contexto situavam-se entre os 45-55mg/dL. Realizou em Dezembro de 2011 octreoscan e tomografia de emissão com positrões com DOTA (PET/DOTA) que identificaram metástases pulmonares, hepáticas e ganglionares intra-abdominais. Foi introduzida terapêutica com diazóxido 150mg/dia e ocreótido 30mg de 4/4 semanas. Fez três ciclos de tratamento na medicina nuclear com radiofármaco, dirigidos aos receptores da somatostatina. Em Outubro de 2012 fez nova TC de controlo que evidenciou ligeira redução das hipertrofias ganglionares, jugulo-digástricas e evolução radiológica favorável das metástases pulmonares e hepáticas. Em Março de 2013 houve reaparecimento de episódios sugestivos de hipoglicemia, tendo realizado nova TC toraco-abdomino-pélvica que revelou agravamento imagiológico. Retomou terapêutica com diazóxido tendo iniciado prednisolona. Manteve seguimento em consultas de endocrinologia e oncologia no Instituto Português de Oncologia de Lisboa. Apesar de manter terapêutica com anti-neoplásico (everolimus), diazóxido 475mg/dia, prednisolona 20mg/dia, com bom controlo glicémico, o quadro evoluiu com falecimento da doente em Dezembro de 2013.

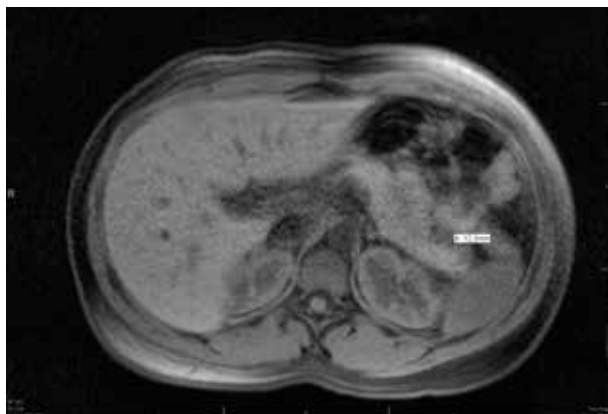


Figura 1. RMN ponderada em T1: imagem axial que demonstra a presença de insulinoma com 12,3mm de maior diâmetro.

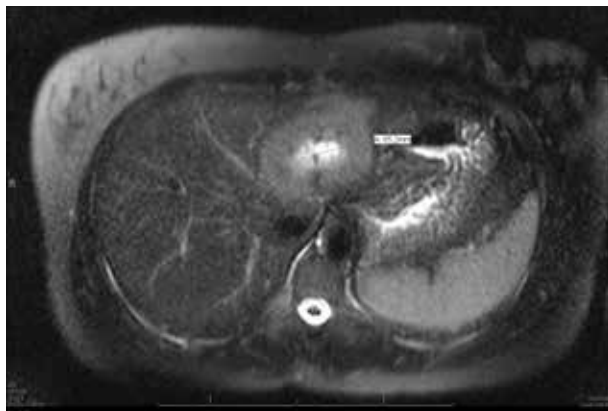


Figura 2. RMN ponderada em T2: imagem axial que demonstra a presença de metástase hepática com 65,2mm de maior diâmetro.



Figura 3. RMN ponderada em T2: imagem axial que demonstra a presença de duas metástases hepáticas com 17,9mm e 11,6mm.

DISCUSSÃO

O insulinoma, pela sua raridade, é um diagnóstico frequentemente esquecido na prática clínica. Além disso, tem habitualmente um crescimento lento, o que muitas vezes atrasa o seu diagnóstico^{1,2,7}. Com a exceção dos doentes que apresentam um risco elevado deste tipo de tumores, tal como no NEM-1, o diagnóstico deve enquadrar-se no seguimento do diagnóstico etiológico da hipoglicemia. A dificuldade do diagnóstico relaciona-se com o facto da hipoglicemia ser um sinal frequentemente desvalorizado no diagnóstico diferencial do doente não diabético. Após ter sido excluída a hipoglicemia factícia, o insulinoma é a principal causa de hipoglicemia resultante de hiperinsulinismo endógeno, sem diabetes^{2,5,11}.

Os sinais clínicos de hipoglicemia são variáveis e inespecíficos e estão relacionados com um de dois mecanismos: os sinais da resposta adrenérgica de contra-regulação; e os sinais

de sofrimento celular da neuroglicopenia. A libertação de insulina é episódica, pelo que os sintomas podem ser intermitentes e surgirem apenas após jejum prolongado⁷. Em 20% dos doentes é atribuído um diagnóstico errado de doença psiquiátrica ou neurológica, não só devido à baixa suspeição clínica relacionada com a baixa incidência dos insulinomas, como também pela presença de sintomas psiquiátricos e neurológicos flutuantes na ausência de sintomas adrenérgicos (típico da hipoglicemia aguda)⁹⁻¹¹. Desta forma, são frequentes os casos em que o doente é diagnosticado com um quadro conversivo, não sendo devidamente encaminhado.

É fundamental efectuar uma entrevista completa com integração longitudinal dos sintomas e valorização dos ECD de rotina. Após ser eliminada a existência de terapêutica hipoglicemiante (hipoglicemia factícia), é fundamental ter presente a tríade clássica

de Whipple caracterizada por sinais clínicos de hipoglicemia associados a glicemia baixa, com correção dos sintomas pelo aporte de glucose. A maioria dos doentes não apresenta alterações no seu peso, contudo entre 20-40% previnem a recorrência sintomática com ingestão alimentar frequente tornando-se obesos^{2,5}. O aumento ponderal deve, assim, constituir, um sinal de alarme da atipia da apresentação clínica.

No caso acima descrito a doente apresentou um quadro inicial compatível com síndrome depressiva com ataques de pânico que não cederam à introdução de terapêutica adequada com antidepressivo e benzodiazepinas em doses terapêuticas. Por agravamento das queixas, a doente foi observada pela psiquiatria que reiterou o diagnóstico e optou por aumentar a dose do antidepressivo. Além da refractariedade da sintomatologia à terapêutica, cedo na evolução do quadro se verificou a existência de aumento ponderal acentuado, associado a sintomas neuroglicopénicos menos comuns e mais característicos da hipoglicémia funcional do que da hipoglicémia factícia (sudorese, diplopia e confusão).

Muitas vezes, a existência de um quadro confusional secundário à hipoglicemia impede que o doente relate os seus sintomas. Por este motivo, os acompanhantes assumem um papel fundamental na descrição de episódios ou comportamentos bizarros isolados e sem factores precipitantes. A célere evolução do caso, que contrasta com a maioria dos casos reportados na literatura, permitiu um diagnóstico em poucos meses. No entanto, a ausência de uma avaliação completa aquando da apresentação inicial poderá ter sido a responsável pela

janela temporal que permitiu a metastização e manutenção da sintomatologia. Saliente-se ainda que as hipoglicemias graves podem provocar morte neuronal em áreas cerebrais sensíveis tais como no córtex cerebral e no hipocampo e consequentes lesões cognitivas irreversíveis¹².

CONCLUSÃO

O caso evidencia as implicações clínicas no atraso do diagnóstico etiológico. O insulínoma é potencialmente tratável, cujo diagnóstico precoce e atempado pode prevenir danos irreversíveis e melhorar a evolução e o prognóstico da doença. A apresentação específica da maioria dos casos contribui para a complexidade e dificuldade do diagnóstico, sendo habitualmente necessário um alto nível de suspeição para que este seja concretizado. Deste modo, é fundamental a interface entre as diferentes especialidades médicas e cirúrgicas, bem como a elaboração de uma história clínica detalhada, que inclua uma avaliação médica integrada. Por fim, salientamos que, sendo a avaliação da glicemia um exame de baixo custo, este deveria ser um procedimento integrado na avaliação de um doente com sintomatologia neuropsiquiátrica, sobretudo nos quadros neuropsiquiátricos *de novo*, na presença de sintomas atípicos, sem compreensibilidade contextual e/ou refractários à terapêutica psicofarmacológica.

Conflitos de Interesse / *Conflicting Interests*:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

The authors have declared no competing interests exist.

Fontes de Financiamento / Funding:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

The authors have declared no external funding was received for this study.

Bibliografia / References

1. Piccillo GA, Musco A, Manfrini S, Mondati E, Guastella T: Two clinical cases of insulinoma misdiagnosed as psychiatric conditions. *Acta BioMed.* 2005; 76: 118-122.
2. Pandey D, Sharma B, Kumar S: Insulinoma Presenting with Psychiatric Symptoms. *J Indian Acad Clin Med.* 2004; 5(1): 72-74.
3. Santos MV, Rodrigues VM: Para além das aparências... (Sintomatologia Neuropsiquiátrica como forma de apresentação de insulinoma). *Acta Med Port.* 1992; 5: 611-612.
4. Stucchi-Portocarrero S, Herrera-López V: Insulinoma, convulsiones y psicosis: a propósito de un caso. *Rev de Neuropsiquiatr.* 2011; 74, 3: 279-281.
5. Cólán C, Gálvez A, Zevallos C: Síntomas psiquiátricos e insulinoma: reporte de caso. *Rev Chil de Neuropsiquiatr.* 2013; 51 (2): 149-150.
6. Fariduddin M, Afroz SS, Hasanat MA: Insulinoma Presenting with Psychiatric Manifestations: A Case Report. *BSMMU Journal.* 2009; 2(1): 39-41.
7. G. Rajagopal, 1 P. Amaresh Reddy, 1 P. Satish, 1 V. Suresh, 1 C.V. Harinarayan, 1 M.N. Pawan, 2 K.V. Sreedhar Babu, 3 A.Y. Lakshmi, 4Alok Sachan1 Rajagopal G, Amaresh Reddy P, Satish P, Suresh V, Harinarayan CV, Pawan MN, *et al*: Varied presentation of hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *JCSR.* 2012; 1: 43-45.
8. Larijani B, Aghakhani S, Moosavi Lor SS, Farzaneh Z, Pajouhi M, Bastanhadh MH: Insulinoma in Iran: a 20-year review. *Ann Saudi Med.* 2005;25(6):477-480.
9. Kong MF, Lawden M, Dennison A: Altered mental state and the Whipple triad. *Brit Med J Case Rep.* 2010. (s4)
10. Besim H, Korkmaz A, Hamamcy O, Karaahmetoglu S: Review of eight cases of insulinoma. *East Afr Med J.* 2002. 79, 7: 368-371.
11. Hood S: A Patient with a Pancreatic Endocrine Tumor develops Chronic Schizophrenia: Report of a Case. *J Clin Case Rep.* 2013, 4:1.
12. Languren G, Montiel T, Julio-Amilpas A, Mas-sieu L: Neuronal damage and cognitive impairment associated with hypoglycemia: Na integrated view. *Neurochem Int.* 2013 Oct; 63 (4):331-43.